

Cow's milk protein intolerance in infants

Citation for published version (APA):

Schrander, J. J. P. (1994). *Cow's milk protein intolerance in infants*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19940609js>

Document status and date:

Published: 01/01/1994

DOI:

[10.26481/dis.19940609js](https://doi.org/10.26481/dis.19940609js)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 9

SUMMARY

A historical perspective and a review of the literature on CMPI is presented in **Chapter 1**. Reports concerning CMPI were scanty in the period 1900 - 1960. Due to the fact that most reported studies took only the most severe reactions into consideration, it was thought to be a rare disease. In 1963, for the first time, Goldman gave a detailed description of milk intolerance symptoms in a large group of children and established clear diagnostic criteria for CMPI. Controversies on CMPI terminology are discussed. The chapter also describes the clinical manifestations and the diagnostic criteria pointing out the lack of objective and reproducible diagnostic tests. The latter part of the chapter deals with prevention and therapy and stresses the fact that several questions concerning cow's milk protein intolerance still remain unanswered.

In **Chapter 2** the aims of the study are presented.

Literature data on the incidence of CMPI show a wide variability (0.3% - 10%). Various diagnostic tests for CMPI have been used with different results. Several studies compare results of diagnostic tests for CMPI to healthy rather than sick control groups. We decided to divide our patients into two groups: sick control infants (patients with symptoms possibly due to cow's milk intolerance in which CMPI and lactose intolerance was excluded) and infants with CMPI. Consequently we *first* aimed at establishing the incidence rate of CMPI in our regional infant population and *secondly* at evaluating various diagnostic tests in three prospective studies: a. Family history for atopy, serum IgE level and specific RAST for cow's milk, b. Small bowel mucosa IgE plasma cells and specific RAST for cow's milk, c. 51-Cr EDTA intestinal permeability test. *Thirdly* and finally, we studied the prognosis of CMPI and the correlation of initial serum IgE level and cow's milk RAST with the healing rate.

In **Chapter 3** results of the prospective epidemiological study are reported. 1158 infants were followed from birth to one year of age and examined for symptoms of CMPI. After exclusion of lactose intolerance, two positive cow's milk

elimination/challenge tests were considered diagnostic of CMPI. Possible symptoms of CMPI were found in 244 infants. CMPI could be confirmed in 26/244 infants. The calculated incidence rate for CMPI was 2.8%. Therefore in the Netherlands 5600 infants will develop CMPI yearly. Gastrointestinal, dermatological and respiratory symptoms were the main symptoms observed in our infants with CMPI and occurred with a frequency of 50%, 31% and 19% respectively. A positive family history for atopy (first-degree or second-degree relatives) was more frequent in both CMPI infants and sick controls when compared to healthy controls. It was very difficult to differentiate between symptomatic infants with and without CMPI on the basis of clinical data. Only the presence of multi-organ symptoms and/or a positive family history in two first-degree relatives weakly discriminated. The large number of symptomatic infants displaying gastrointestinal symptoms who did well on a low-lactose formula was puzzling, since most studies provide no support for the role of lactose intolerance in infants with gastrointestinal complaints. Giving a low-lactose formula to these infants before introducing a cow's milk free diet could prevent the costly prescription of soy or hydrolysed formulas.

A large percentage of infants with CMPI (46% in our study) cried more than two hours a day. However, in infants with crying as a cardinal symptom, CMPI was confirmed in 6% only.

In **Chapter 4** results of our study which aimed at evaluating the diagnostic value of family history for atopy, total IgE and cow's milk RAST in children with symptoms possibly due to CMPI are presented. Because the likelihood ratio expresses the odds that a given level of a diagnostic test result would be expected in a patient with CMPI (as opposed to one without), we used this practical method for the evaluation of the mentioned diagnostic test procedures. The calculated likelihood ratio was 3.9 for a family history of atopy among two first-degree relatives. A positive RAST result increased the odds of CMPI by a factor of 3.8. A IgE level ≥ 10 kU/l did not improve diagnostic accuracy. The RAST result would be mainly useful in a population with a high prevalence of CMPI and in the presence of either a negative family history for atopy or atopy in one first-degree relative. Negative data on family history for atopy or negative results of IgE and RAST had no predictive value. Due to the lack of reliable anamnestic and diagnostic data, two elimination/challenge tests remain the cornerstone for the diagnosis of CMPI in infants.

In **Chapter 5** we present the results of a study concerning small intestinal mucosal IgE plasma cells and specific anti-cow's milk IgE in children with CMPI. Neither of these diagnostic procedures was sensitive enough to be used as a screening test for CMPI. Furthermore, the relationship between specific IgE antibodies for cow's milk and the presence of mucosal IgE plasma cells was

poor: approximately 50% of the infants with CMPI, in whom mucosal IgE plasmacytes were present, had a negative RAST for cow's milk. We showed that intestinal mucosal IgE plasma cells can be found in patients with CMPI even in the absence of positive RAST. The frequency of IgE-mediated reactions is probably higher than could be inferred from serum IgE and RAST results.

In **Chapter 6** results of intestinal permeability studies in children with possible CMPI are presented. Patients with CMPI showed a significantly increased small bowel permeability when compared to both the sick and healthy control groups. Our results support the possible role of disruption of the mucosal barrier in infants with CMPI; increased permeability and enhanced penetration of antigens leading in some infants to immunologically mediated reactions.

In **Chapter 7** we describe a long-term follow-up study of CMPI infants. Infants with CMPI were followed over a period of four years in order to evaluate the persistence of CMPI and the relationship between the persistence of CMPI and either initial serum IgE level or RAST for cow's milk. At the age of four years, 33% of the children were still cow's milk intolerant. Initial serum values of IgE ≥ 10 kU/l indicated a late development of tolerance to cow's milk proteins. At the age of four years, 90% of infants with initial IgE levels < 10 kU/l had become tolerant for cow's milk, while this was the case for only 47% of the infants with initial IgE levels ≥ 10 kU/l. Initial RAST results for cow's milk bore no obvious relationship to outcome.

Chapter 10

SAMENVATTING

In **hoofdstuk 1** wordt koemelkeiwit-overgevoeligheid in historisch perspectief geplaatst en wordt de literatuur besproken. In de periode 1900 - 1960 verscheen een gering aantal publikaties. Omdat alleen de ernstige reacties op koemelk gepubliceerd werden veronderstelde men dat de aandoening zeldzaam was. In 1963 beschreef Goldman gedetailleerd de symptomen van koemelkeiwit-overgevoeligheid bij een grote groep kinderen; voor de eerste maal in de literatuur werden duidelijke criteria voor de diagnose gegeven. De terminologie is onderdeel van de controversen die over koemelkeiwit-overgevoeligheid bestaan. In dit hoofdstuk wordt verder ingegaan op de symptomatologie, de meest verrichte testen en de diagnostische criteria. Het ontbreken van objectieve en reproduceerbare testen wordt benadrukt. Hierna worden preventie en therapie besproken. Er blijven diverse vragen over koemelkeiwit-overgevoeligheid onbeantwoord.

In **hoofdstuk 2** worden de doelstellingen van de studie besproken. Literatuur gegevens tonen een forse spreiding van de incidentie van koemelkeiwit-overgevoeligheid. Verschillende diagnostische testen zijn bekend, echter zonder consistente conclusies. Bij het vergelijken van resultaten van diagnostische testen gaat men uit van kinderen met koemelkeiwit-overgevoeligheid in vergelijking tot een vaak gezonde controlegroep. Wij besloten een zieke controle groep te gebruiken: kinderen met symptomen mogelijk ten gevolge van koemelkintolerantie, waarbij lactose-intolerantie was uitgesloten. *Ten eerste* wilden wij de incidentie van koemelkeiwit-overgevoeligheid bepalen. *Ten tweede* wilden wij in drie prospectieve studies een aantal diagnostische gegevens onderzoeken: a: de familie anamnese voor atopie, serum IgE nivo en RAST, b: IgE plasmacellen in het dunne darmslijmvlies en de specifieke RAST voor koemelkeiwit, c: Darm permeabiliteitsonderzoek door middel van ^{51}Cr EDTA. *Ten derde* werd de prognose van koemelkeiwit-overgevoeligheid bestudeerd. Tevens werd bestudeerd in hoeverre het initiële serum IgE nivo en de specifieke RAST voor koemelkeiwit van invloed waren op de mate van herstel.

In hoofdstuk 3 wordt de prospectieve epidemiologische studie besproken. 1158 kinderen werden vanaf de geboorte tot de leeftijd van 1 jaar gevolgd en onderzocht op symptomen van koemelkeiwit-overgevoeligheid. Na uitsluiting van lactose intolerantie werd de diagnose koemelkeiwit-overgevoeligheid door middel van twee positieve eliminatie/challenge testen met koemelk geaccepteerd. Bij 244 kinderen werden symptomen gevonden die konden passen bij koemelkeiwit-overgevoeligheid. Bij 26/244 werd de diagnose gesteld. De berekende incidentie van koemelkeiwit-overgevoeligheid was 2.8%. Per jaar zullen in Nederland 5600 zuigelingen koemelkeiwit-overgevoeligheid ontwikkelen. De belangrijkste symptomen waren respectievelijk gastrointestinaal (50%), dermatologisch (31%) en respiratoir (19%). Een positieve familie anamnese voor atopie (zowel bij eerste- als tweedegraads familieleden) kwam vaker voor bij koemelkeiwitovergevoelige patiënten en bij zieke controles in vergelijking met gezonden. Bij zuigelingen met symptomen was het zeer moeilijk om te differentiëren tussen wel of geen koemelkeiwit-overgevoeligheid; alleen multiorgaan problematiek en/of een positieve familie anamnese bij twee eerstegraads familieleden hadden een zwakke discriminerende waarde. Opvallende bevinding was dat een groot aantal kinderen met een lactosearme voeding klachtenvrij was; deze kinderen hadden met name gastro intestinale klachten. In de meeste studies over de jonge zuigelingengroep wordt namelijk geen lactoseintolerantie beschreven. Voordat een koemelkvrij dieet gegeven wordt aan zuigelingen met gastrointestinale klachten dient een lactosearme voeding te worden gegeven. Dit kan voorkomen dat er kostbare soya- of gehydrolyseerde voedingen voorgeschreven worden. Een hoog percentage kinderen met koemelkeiwit-overgevoeligheid huilde meer dan twee uur per dag (46%). Bij 6% van de kinderen met huilen als belangrijkste klacht stelden wij de diagnose koemelkeiwit-overgevoeligheid.

In hoofdstuk 4 beschrijven wij de diagnostische waarde van de familie anamnese gericht op atopie, totaal IgE en koemelk RAST bij kinderen, verdacht van koemelkeiwit-overgevoeligheid. Met behulp van de likelihood ratio wordt naar een mogelijke kans verhoging gekeken van de diagnostische gegevens. Wij gebruikten deze praktische methode voor de evaluatie van de bruikbaarheid van de aanvullende diagnostische gegevens. Bij een kind met twee eerstegraads atopische familieleden bleek de likelihood ratio voor koemelkeiwit-overgevoeligheid 3.8. Een positieve RAST verhoogde de kans op koemelkeiwit-overgevoeligheid in onze onderzoekspopulatie met een factor 3.8. Een IgE gehalte ≥ 10 kU/l had geen diagnostische waarde. De RAST gegevens bleken voornamelijk bruikbaar als de prevalentie van koemelkeiwit-overgevoeligheid op een polikliniek hoog is en de familie anamnese voor atopie negatief was of alleen positief bij één eerstegraads familielid. Negatieve gegevens over atopie in de familie of een negatieve IgE en RAST bleken geen predictieve waarde te

hebben. Door het gebrek aan betrouwbare anamnesticke - en diagnostische gegevens blijven twee eliminatie/challenge testen nodig om te differentiëren tussen kinderen met symptomen.

In **hoofdstuk 5** presenteren wij de resultaten van een studie naar IgE plasma cellen in de dunne darm mucosa en de RAST voor koemelk. Geen van deze diagnostische testen was gevoelig genoeg om als screeningstest gebruikt te worden. De correlatie tussen de RAST uitslag voor koemelk en de IgE plasma cellen was slecht: bij ongeveer 50% van de kinderen die IgE plasma cellen in de darm mucosa hadden was de RAST negatief. Aangetoond werd dat mucosale IgE plasma cellen bij koemelkeiwit-overgevoelige kinderen gevonden kunnen worden zonder abnormale RAST resultaten. Er blijken meer IgE gemedieerde reacties op koemelk te bestaan dan men met het serum IgE nivo en de RAST kan aantonen.

In **hoofdstuk 6** worden de resultaten van een dunne darm permeabiliteitstest gepresenteerd. Er bestond een significant verhoogde darmpermeabiliteit bij koemelkeiwit-overgevoelige kinderen ten opzichte van zieke en gezonde controles. Deze conclusie ondersteunt de hypothese dat de doorlaatbaarheid van de mucosa van de darm bij kinderen met een koemelkeiwit-overgevoeligheid verhoogd is. De toegenomen permeabiliteit heeft een verhoogde penetratie van antigenen tot gevolg die bij sommige kinderen zal leiden tot afwijkende immunologische reacties.

In **hoofdstuk 7** beschrijven wij een langdurig follow up onderzoek bij koemelkeiwit overgevoelige kinderen; tevens onderzochten wij de prognose van koemelkeiwit-overgevoeligheid in relatie tot het initiële serum IgE nivo of de RAST voor koemelk. Op de leeftijd van 4 jaar waren nog 33% van de kinderen koemelkeiwitovergevoelig. IgE waarden ≥ 10 kU/l (bij de diagnose in het eerste levensjaar bepaald) bleken gerelateerd aan een late ontwikkeling van tolerantie (47%). Kinderen met een IgE waarde < 10 kU/l bleken op de leeftijd van 4 jaar in 90% van de gevallen tolerant geworden; de meeste kinderen uit deze groep hadden maagdarmlachten. De uitslagen van de RAST bleken zonder prognostische betekenis.